

평균 적혈구 혈색소 농도를 이용한 유전성 구상적혈구증과 혈관내 용혈의 감별 진단

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*, 연세대학교 의과대학 소아과학교실†

박혜영 · 김황민 · 이경아* · 원동일* · 박세명† · 박석원 · 임백근 · 김길영†

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration as a Discriminating Tool between Hereditary Spherocytosis and Intravascular Hemolysis

Hae Young Park, M.D., Hwang Min Kim, M.D., Kyoung Ah Lee, M.D.*
Dong Il Won, M.D.*, Sei Myeng Park, M.D.†, Seok Won Park, M.D.
Baek Keun Lim, M.D. and Kil Young Kim, M.D.†

Department of Pediatrics, Clinical Pathology,
Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju,
Department of Pediatrics†, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Purpose : The purposes of this study were to elucidate the diagnostic significance of mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC) for various kinds of hemolytic anemia, the mechanism of elevated MCHC in hereditary spherocytosis(HS).

Methods : The subjects consisted of 39 cases of HS(group 1), 31 cases of intravascular hemolysis (IH) such as DIC, snake bite or hemolytic uremic syndrome(group 3), and sex and age matched controls(group 2, 4) for group 1, 3, respectively. The pre- and postoperative MCHC values were compared in 32 splenectomised HS patients. The age of subjects ranged from 1 to 18 years old. MCHC values were obtained with a H2 Technicon automated counter.

Results : The MCHC was 34.5 ± 2.3 g/dL, 33.0 ± 1.1 g/dL, 32.4 ± 2.0 g/dL and 32.7 ± 1.0 g/dL in group 1, 2, 3, and 4, respectively. The MCHC of group 1 was significantly higher than those of group 2, 3 and 4($P < 0.05$). ROC curve showed that HS could be discriminated from IH or a normal control when MCHC was above 35 g/dL with a sensitivity of 0.51 and a specificity of 0.96. There was a significant difference between pre- and postoperative MCHC values(34.1 ± 2.2 g/dL, 32.6 ± 2.7 g/dL, respectively) in splenectomised HS patients($P < 0.05$).

Conclusion : The MCHC obtained with laser scattering cytometry was elevated in cases of HS, and was a good diagnostic tool for discriminating HS from either IH or a normal control in children. The mechanism of elevated MCHC in HS seems to be the result of splenic processing.

(J Korean Pediatr Soc 2001;44:664-668)

Key Words : Mean corpuscular hemoglobin concentration, Hereditary spherocytosis

서 론

접수 : 2001년 2월 6일, 승인 : 2001년 3월 27일
책임저자 : 김황민, 연세의대 원주기독병원 소아과
Tel : (033)741-1284 Fax : (033)732-6229

유전성 구상적혈구증은 말초 혈액 도말 검사상 소

구성 적혈구가 보이는 용혈성 질환이다. 진단은 대개 소아기에 이루어지며, 빈혈이 가장 많은 검사 소견으로 그 외 황달, 비장비대가 동반될 수 있다¹⁾. 흔히 신생아 황달의 과거력이 있으며, 대개 환자는 경증의 빈혈이 있는 것 외에는 비교적 건강해 보인다. 합병증으로는 골수 무형성 발증(aplastic crisis) 또는 용혈성 발증(hemolytic crisis)과 담도 질환이 있다^{1, 2)}. 그리고, 유전성 구상적혈구증 환자의 1/2 또는 1/3에서는 평균적혈구 혈색소 농도(MCHC)가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 유전성 구상적혈구증과 혈관내 용혈의 감별 진단 도구로서의 MCHC의 의의를 알아보고 유전성 구상적혈구증에서 MCHC가 증가하는 기전을 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 2월부터 1998년 9월까지 원주기독병원과 신촌세브란스병원에 입원하였던 유전성 구상적혈구증 39례(group 1)와, 혈관내 용혈에 해당하는 뱀교상, 범발성 혈관내 응고증, 용혈 요독 증후군 31례(group 3) 및 그 각각에 대해 선택적 소수술(minor elective surgery)을 받기 위해 내원한 연령 및 성별이 동일한 환자군(group 2, 4)을 대조군으로 하였다. 유전성 구상적혈구증의 진단 기준은 빈혈, 망상적혈구 증가, 삼투압 취약성 검사나 pink test에 양성인 경우로 하였고, 혈관내 용혈의 경우는 빈혈, 망상 적혈구 증가를 보이

면서 뱀교상의 과거력이나, 요독증, 혹은 범발성 혈관내 응고증에 합당한 혈액 검사 소견을 보이는 경우로 하였다. 정상 대조군은 탈장, 안검내반 및 취한증 등의 수술을 위해 내원한 비교적 건강한 환아들이었다.

2. 방 법

대상아의 정맥혈을 EDTA tube에 채혈하여 H2 Technicon 자동 혈구분석기로 적혈구 지수인 혈색소, 헤마토크리트, 평균 적혈구 용적(MCV), 평균 적혈구 혈색소량(MCH) 및 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC)를 측정하였으며, 각 군간의 비교에는 t-test를 사용하였으며, 유전성 구상적혈구증에 대한 MCHC의 선별검사로서의 의의를 알아보기 위해서 receiver-operating characteristic(ROC) curve³⁾를 사용하였다.

결 과

각 군의 평균 혈색소, 헤마토크리트, MCV, MCH 및 MCHC는 Table 1과 같으며, 유전성 구상적혈구증군(group 1)과 혈관내 용혈군(group 3)은 각각의 대조군에 비해 혈색소와 헤마토크리트가 유의하게 감소되어 있었다($P<0.05$). 또한 MCHC는 유전성 구상적혈구증군(group 1)에서 다른 군(group 2, 3, 4)에 비해 유의하게 높은 수치를 보였다($P<0.05$).

유전성 구상적혈구증 환자 32명에서 비장 적출술 시행 전후의 각각의 적혈구 지수를 비교한것은 Table 2와 같으며, 비장 적출술 후 혈색소와 헤마토크리트가

Table 1. Comparison of Hemoglobin, Hematocrit, and RBC Indexes Among Groups

	No. cases	Hb(g/dL)	Hct(%)	MCV(fL)	MCH	MCHC
Group 1	39	7.6±2.3*	22.2±7.1*	82.6±7.4	28.5±2.6	34.5±2.3 [†]
Group 2	39	12.5±0.6	38.0±1.8	82.2±3.9	27.1±1.4	33.0±1.1
Group 3	31	9.0±1.6*	27.7±4.7*	82.8±6.0	26.8±2.5	32.4±2.0
Group 4	31	12.5±0.6	38.4±1.3	83.1±4.8	27.1±1.6	32.7±1.0

* $P<0.05$: Comparison between group 1 or 3 and each control group

[†] $P<0.05$: Comparison between group 1 and other groups

Table 2. Comparison of Hemoglobin, Hematocrit, and RBC Indexes between Pre- and Postsplenectomy States in 32 Hereditary Spherocytosis

	Hb(g/dL)	Hct(%)	MCV(fL)	MCH	MCHC
Preop.	7.7±2.2*	22.6±6.6*	83.5±7.9*	28.5±2.7	34.1±2.2*
Postop.	11.6±2.5	35.8±4.7	87.5±6.0	29.2±2.8	32.6±2.7

* $P<0.05$: Comparison between pre- and postsplenectomy states

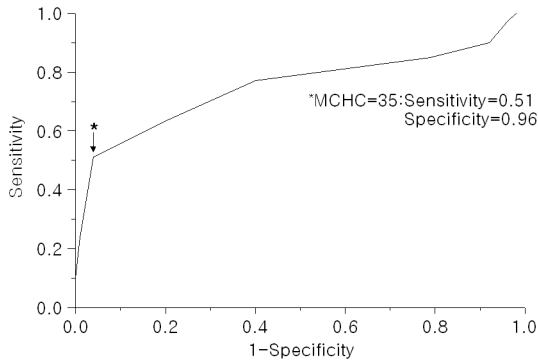


Fig. 1. ROC curve of MCHC as tool to discriminate hereditary spherocytosis from normal control or intravascular hemolysis.

정상화 되고, MCHC도 감소하여 정상화 되었다($P < 0.05$). 또한, MCHC가 유전성 구상적혈구증을 혈관내 용혈군이나 정상군으로부터 얼마나 잘 감별 진단할 수 있는지 알아보기 위해 ROC curve를 이용하였으며, MCHC가 35 g/dL인 경우 민감도 51%와 특이도 96%로 유전성 구상적혈구증군이 혈관내 용혈군이나 정상군과 잘 감별 진단됨을 알 수 있었다(Fig. 1).

고 찰

유전성 구상적혈구증은 상염색체 우성 또는 상염색체 열성으로 유전되거나 새로운 돌연변이에 의해 가족력 없이 발병하는 용혈성 질환으로, 가장 흔한 분자상의 결함은 적혈구 모양을 형성하는 spectrin, ankyrin, protein 3⁴⁾의 부족으로 인해 이중 지질 골격(lipid bilayer skeleton)의 수직적 상호작용(vertical interaction)의 장애와 세포막 소포(membrane microvesicle)의 소실이 오고 따라서 적혈구의 구형성 변화와 양이온에 대한 투과도와 운반, ATP 이용, 당분해 대사가 증가된다. 이러한 구형 적혈구는 가변형성(deformability)이 감소되어 비장(splenic cord)에서 비장동(splenic sinus)으로의 통과가 장애를 받고, 비장내에서 조기에 파괴된다.

임상 증상의 정도는 다양하여 무증상인 경우도 있고 심한 빈혈로 창백, 황달, 피로 등을 보일 수도 있다. 유아기 이후 비장은 보통 커지고, 색소성 담석이 4-5세경부터 생길 수 있다. 그 후 무형성 발증(aplastic crisis)이나 저형성성 발증(hypoplastic crisis)이 생길 수 있다.

검사 소견으로는 대개 혈색소치는 6-10 g/dL이나 정상인 경우도 있고 망상 적혈구 산정(reticulocyte count)은 종종 6-20%이며, MCHC는 증가하여 36-38 g/dL 이다⁵⁾.

MCHC는 1930년대 초 Wintrobe에 의하여 소개된 이후 MCV와 함께 여러 종류의 빈혈을 감별 진단하는 데 사용되어 왔다⁶⁾. 그러나 자동 혈구분석기의 개발로 그 측정이 쉬워진 1970년대에는 대부분의 질환에서 MCHC는 정상이므로 임상적으로 거의 유용하지 않다는 주장이 주류를 이루었다⁷⁾. 그 후 자동 혈구분석기가 개선되어 MCHC를 좀 더 정확히 측정할 수 있게 됨에 따라 유전성 구상적혈구증 등 여러 종류의 용혈성 빈혈의 진단에 MCHC가 유용하다는 보고들이 있었다⁸⁾. 자동 혈구분석 방법은 aperture impedance를 사용하는 coulter type과 Technicon 같은 laser light scatter로 나눌 수 있는데, 이는 MCHC가 36 g/dL 이상으로 증가하면 MCHC가 실제보다 낮게 측정되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 유전성 구상적혈구증 외에도 한랭 응집성 질환(cold agglutinin disease)과 다른 용혈시에도 MCHC가 높게 측정되는데 이 경우는 실제로 적혈구내의 혈색소가 증가된 것이 아니고 혈장내의 유리 혈색소(free hemoglobin)가 증가하기 때문이라고 하였다⁸⁾.

Michaels 등⁵⁾은 coulter counter model로 유전성 구상적혈구증에서 MCHC와 RDW를 측정하였는데, 그 결과 aperture impedance에 의한 다른 연구 결과와 마찬가지로 MCHC는 유전성 구상적혈구증이 의심되는 환자를 선별검사 하는데 유용하며 비싸지 않은 검사라고 하였다. 그러나, 유전성 구상적혈구증 진단을 위한 MCHC의 단독 검사는 특이도는 높으나 민감도가 떨어져 선별검사로서 제한점이 있다고 하였다. 그래서 MCHC와 RDW를 함께 고려하여 진단에 도움을 얻고자 하였으며, 이에 대해 최대한 민감도는 낮으나 특이도가 높은 cutoff를 택하여, 결국 MCHC 35 g/dL, RDW 14를 기준으로 할 때 특이도 100%, 민감도 63%로 유전성 구상적혈구증을 의심할 수 있다고 하였고, 이들 의심되는 환자에서 거의 위험 부담이 없는 삼투압 취약 검사를 실시하여 유전성 구상적혈구증을 확진할 수 있다고 하였다. 그러나, Zanella 등¹⁰⁾은 비장 절제술을 시행하지 않은 58명의 유전성 구상적혈구 환자를 대상으로 한 연구에서 자동 혈구분석기로 MCHC를 측정하였는데 MCHC가 증가되었다

는 것을 증명할 수 없었다는 결과를 발표하였다.

본 연구는 이전의 연구와 달리 Technicon을 이용하여 MCHC 등 여러 가지 적혈구 지수를 측정하였으며, 그 결과 MCHC를 이용함으로써 유전성 구상 적혈구증인 경우와 여러 가지 원인에 의한 혈관내 용혈이 있는 경우를 감별할 수 있었다(Table 1). Michaels 등⁵⁾과 같이 RDW를 함께 고려하지는 않았으나, ROC curve상에서 MCHC의 cutoff를 35 g/dL보다 높게 정하면 민감도가 급격히 떨어지고, 35 g/dL보다 낮게 정하면 특이도가 급격히 떨어지는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 결국 MCHC 35 g/dL를 기준으로 할 때 민감도 51%, 특이도 96%로 유전성 구상적혈구증을 진단하는 선별 검사로서 유용하다는 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 1).

유전성 구상적혈구증에서 용혈에 관계되는 비장의 'Conditioning effect'¹¹⁾는 첫째, 비장 적출시 비장 수질에서 얻은 적혈구가 삼투압에 취약하며 더 구형이고 체순환에서의 세포보다 적은 나트륨 및 칼륨을 함유하고 있으며 둘째, 증가된 삼투압 취약성은 비장 적출로 완전히 정상화되지는 않으나 개선된다는 점을 통해 확인되고 있다. 이러한 비장의 'Conditioning effect'는 비삭으로부터 얻은 'conditioned erythrocyte'가 정상적인 ATP 함량을 보이므로 아마도 적혈구의 ATP 생성 장애에 의한 것은 아닌 것으로 보이며, 대식 세포로부터 산소기의 방출로 인해 세포내 단백이 손상되고 수분과 함께 세포내 칼륨이 소실되기 때문인 것으로 추정되어 왔다. 'Splenic condition'이 이루어지는 비장내 정체시간은 비삭에서 10-100분이며 비장을 통과하는 혈액의 10%만이 율혈된 비삭에 정체되고, 90% 이상은 정맥 순환으로 빠른 통과가 이루어진다고 한다¹¹⁾.

본 연구에서는 비장 절제술 전후의 MCHC를 비교함으로써 유전성 구상적혈구증에서 증가되었던 MCHC가 비장 절제술 후 정상화 되는 것을 확인하였다. 이는 유전성 구상적혈구증에서 적혈구가 'splenic condition'에 의해 적혈구막의 손상이 오고 세포내 용매가 누출되어 MCHC가 증가한다는 가설을 뒷받침하며, MCHC는 여러 가지 원인에 의한 혈관내 용혈시에는 증가하지 않고 유전성 구상적혈구증에서만 증가함을 알 수 있었다. 따라서 유전성 구상적혈구증을 혈관내 용혈군이나 정상군과 감별 진단하는데 매우 유용한 검사임을 확인하였다.

요 약

목 적 : 유전성 구상적혈구증과 혈관내 용혈에서 MCHC의 진단적 의의를 확인하고 유전성 구상적혈구증에서 MCHC가 증가하는 기전을 밝히기 위함이다.

방 법 : 39명의 유전성 구상적혈구증(1군), 범발성 혈관내 응고증, 백교상, 요독 용혈 증후군 등의 혈관내 용혈성 빈혈 31례(3군)와 1군과 3군에 대해 연령 및 성별이 일치하는 정상 대조군(각각 2군, 4군)을 대상으로 하였으며, 비장 절제술을 시행한 32명의 유전성 구상적혈구증에서 수술전후의 MCHC를 비교하였다. 각종 적혈구 지수들은 H2 Technicon 자동 혈구 분석기를 사용하여 측정하였다.

결 과 : MCHC는 1군, 2군, 3군 및 4군에서 각각 34.5 ± 2.3 g/dL, 33.0 ± 1.1 g/dL, 32.4 ± 2.0 g/dL, 및 32.7 ± 1.0 g/dL로 다른 군들에 비해 1군에서 MCHC가 유의하게 높았다($P < 0.05$). ROC curve의 분석 결과 MCHC가 35 g/dL인 경우 유전성 구상적혈구증을 민감도 0.51, 특이도 0.96으로 혈관내 용혈이나 정상 대조군으로부터 감별 진단 할 수 있었다. 비장 절제술을 시행하였던 32명의 유전성 구상적혈구증에서 수술 전후의 MCHC는 각각 34.1 ± 2.2 g/dL와 32.6 ± 2.7 g/dL로 수술 후 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

결 론 : 레이저 산란 방식으로 측정한 MCHC는 유전성 구상적혈구증을 혈관내 용혈이나 정상 대조군과 감별 진단하는데 유용한 진단 방법으로 사료된다. 혈관내 용혈과 달리 유전성 구상적혈구증에서만 MCHC가 증가하고, 유전성 구상적혈구증에서 비장 절제술을 시행하여 비장내 대식세포에 의한 적혈구 손상 요인을 제거한 후 MCHC가 정상화 되는 것으로 보아, MCHC 증가는 대식세포에 의한 적혈구 손상에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Lux SE. Disorder of the red cell membrane. In : Nathan DA, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 1993:481-4.
- 2) Hansen DM. Hereditary anemias of increased destruction. In : Lotspeich-Steininger CA, Stiene-Martin EA, Koepke JA, editors. Clinical hematology. Philadelphia : JB Lippincott Co., 1992:242-4.

- 3) Metz CE. Basic principle of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-98.
- 4) Peters LL, Lux SE. Ankyrin : Structure and function in normal cells and hereditary spherocytes. *Semin Hematol* 1993;30:85-118.
- 5) Michaels LA, Cohen AR, Zhao H, Raphael RI, Manno CS. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *J Pediatr* 1997;130:957-60.
- 6) Wintrobe MM. Anemia-classification and treatment on the basis of differences in the average value and hemoglobin content of the red corpuscles. *Arch Intern Med* 1934;54:256.
- 7) Gottfried EL. Erythrocyte indexes with the electronic counter. *N Engl J Med* 1979;300:1277.
- 8) Bessman JD. Mean cell hemoglobin concentration sometimes useful. *N Engl J Med* 1979;301:443.
- 9) Mohandas N, Clark MC, Kissinger S, Bayer C, Shohet SB. Inaccuracies associated with the automated measurement of mean cell hemoglobin concentration in dehydrated cells. *Blood* 1980;56:125-8.
- 10) Zanella A, Barcosi G, Berzunit A. Relative iron deficiency in hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 1989;31:81-6.
- 11) Palek J. Hereditary spherocytosis. In : Williams WJ, Beutler E, Allan J, Ersler AJ, Lichtmen MA, editors. *Hematology*. 4th ed. New York : McGRAW-HILL Book Co., 1991:558-69.
